Protéinurie et syndrome néphrotique chez l'enfant et chez l'adulte

Orientation diagnostique

Dr Olivier Imhoff, Pr Bruno Moulin
Service de néphrologie, Hôpitaux universitaires de Strasbourg, 67091 Strasbourg Cedex
olivier.imhoff@chru-strasbg.fr bruno.moulin@nephro.u-strasbg.fr

Objectifs

- **Devant la découverte d'une protéinurie, argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents.**
- **Devant un syndrome néphrotique chez l'enfant ou chez l'adulte, argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents.**

PROTÉINURIE

La découverte d'une protéinurie (excrétion urinaire journalière de protéines > 0,15 g/j) est toujours le témoin d'une anomalie fonctionnelle ou d'une lésion organique rénale. Toutes les néphropathies peuvent, au cours de leur évolution, s'accompagner d'une protéinurie. Les critères qui vont permettre de classer une protéinurie sont son caractère transitoire ou permanent, son abondance, sa composition et sa sélectivité, la fonction rénale et l'association éventuelle à des anomalies du sédiment urinaire (hématurie, leucocyturie).

Une protéinurie permanente justifie toujours la recherche d'une cause pour permettre de définir les modalités de traitement, de surveillance, et de préciser au patient le pronostic de l'atteinte.

La protéinurie est un des 2 facteurs majeurs, avec l'hypertension artérielle, de progression de l'insuffisance rénale. La réduction de la protéinurie est donc un objectif thérapeutique à part entière. Le traitement antiprotéinurique fait appel au contrôle strict de la pression artérielle, avec une cible fixée à 130/80 mmHg si la protéinurie dépasse 0,5 g/j. Les médicaments bloqueurs du système rénine-angiotensine (IEC-ARA2) sont recommandés en première intention pour obtenir un effet antiprotéinurique optimisé.

Physiopathologie et classification

1. Protéinurie physiologique

Le filtre glomérulaire composé de la paroi des cellules endothéliales puis de la membrane basale glomérulaire et des pédicelles des podocytes joints par leur diaphragme de fente représente une barrière physico-chimique à la filtration des molécules de poids moléculaire (PM) supérieur à 70 kD (albumine, 68k D). Sa richesse en protéoglycans chargés négativement s'oppose encore plus au passage des protéines chargées négativement.

Les protéines de faible poids moléculaire filtrées librement sont réabsorbées à hauteur de 99 % au niveau du tubule proximal par un mécanisme d'endocytose saturable.

La protéinurie physiologique se compose donc essentiellement pour 60 % de protéines plasmatiques de faible poids moléculaire (1/3 d'albumine, 2/3 de globulines) et pour 40 % de protéines urinaires (sécrétion tubulaire de mucoprotéine de Tamm-Horsfall et déchets protéolysés de l'urothélium des voies urinaires) [tableau 1].

Tableau 1 Protéinurie physiologique

Composition :
- 60 % de protéines plasmatiques : 1/3 d'albumine et 2/3 de globulines
- 40 % de protéines urinaires : protéines de Tamm-Horsfall, déchets protéiques de l'urothélium

Débit :
- protéinurie totale < 150 mg/j (40 à 80 mg/j en moyenne) dont albuminurie < 30 mg/j

Non détectée par les bandelettes réactives : négative ou traces

2. Protéinuries pathologiques

La découverte d'une protéinurie pathologique, c'est-à-dire supérieure à 150 mg/j, peut correspondre à 4 mécanismes physiopathologiques, chacun caractérisé par un profil clinico-biologique distinct (tableau 2).

Une protéinurie constituée principalement de protéines passant très peu le filtre glomérulaire (albumine et protéines de PM > 60 kD) témoigne d'une néphropathie glomérulaire.

Une protéinurie constituée principalement de protéines de faible poids moléculaire, qui ont normalement passé le filtre glomérulaire, correspond :

– soit à un excès de production de ces petites protéines (chaînes légères du myélome…),

– soit à un défaut de réabsorption tubulaire (syndrome de Fanconi, néphropathie tubulo-interstitielle chronique).

Des modifications transitoires de l'hémodynamique rénale (fièvre, exercice physique…) peuvent expliquer la survenue de protéinuries intermittentes.

✓ **Protéinurie glomérulaire :** l'excrétion urinaire quotidienne d'albumine (albuminurie) est un témoin de l'intégrité du filtre glomérulaire. En effet, il s'agit d'une protéine chargée négativement et d'un poids moléculaire d'environ 68 kD. Physiologiquement, elle ne passe donc que peu le filtre glomérulaire. Toute altération de ce dernier se traduit donc par une augmentation de l'albuminurie, puis des protéines de PM supérieur (transferrine, immunoglobulines…). Il peut s'agir d'une protéinurie liée à la perte du revêtement polyanionique. Dans ce cas, la protéinurie est constituée presque exclusivement d'albumine qui passe la barrière glomérulaire en raison de la disparition des répulsions électrostatiques. Ce type d'atteinte glomérulaire particulier traduit des anomalies fonctionnelles des podocytes non décelables en microscopie optique rencontrées dans la néphropathie à lésions glomérulaires minimes. Le plus souvent, cependant, cette protéinurie est liée à la destruction physique de la barrière glomérulaire. Elle est plus ou moins abondante et plus ou moins sélective selon l'importance des lésions glomérulaires. L'examen anatomopathologique de la biopsie rénale permet d'établir le diagnostic étiologique précis de la néphropathie glomérulaire.

✓ **Protéinurie de surcharge :** il s'agit de protéines dont la taille est inférieure à celle de l'albumine qui sont retrouvées dans les urines en l'absence de toute maladie rénale. Ces protéines libérées en quantité massive dans la circulation sanguine sont filtrées librement par le glomérule puis insuffisamment réabsorbées au niveau du tube proximal dont les capacités de réabsorption sont dépassées. Il s'agit essentiellement des chaînes légères d'immunoglobulines (kappa et lambda) au cours des myélomes à chaînes légères mais également de l'hémoglobinurie au cours des hémolyses, de la myoglobinurie dans les situations de rhabdomyolyse (ischémie, écrasement musculaire, maladie héréditaire) ou encore de lysozymurie rencontrée dans les rares leucémies myélomonocytaires. À l'exception de la lysozymurie, toutes ces protéines sont néphrotoxiques et entraînent des lésions tubulaires à l'origine d'une éventuelle atteinte rénale secondaire.

QU'EST-CE QUI PEUT TOMBER À L'EXAMEN ?

Voici une série de questions qui, à partir d'un exemple de cas clinique, pourrait concerner l'item « Protéinurie et syndrome néphrotique chez l'enfant et chez l'adulte ».

Certaines de ces questions peuvent être intégrées dans d'autres sujets de l'ECN : syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes, néphropathie diabétique, lupus, amylose…

Cas clinique

Monsieur S., un homme de 65 ans fumeur actif depuis 30 ans (35 paquets-années), est admis pour un syndrome œdémateux d'apparition récente. L'entourage signale des crachats sanglants depuis quelques semaines.

À l'examen clinique, on note un poids à 70 kg (= +10 kg), la pression artérielle est à 150/90 mmHg. Il existe des œdèmes des membres inférieurs, bilatéraux et symétriques. Des examens biologiques sont prescrits, ils sont détaillés dans le tableau ci-contre.

SANG :	URINES :
◗ NFS : Hb = 14 g/dL	◗ Diurèse =1 L/j
◗ Créatininémie : 70 µmol/L	
◗ Urée = 5 mmol/L	
◗ Ionogramme sanguin : → natrémie = 138 mEq/L → kaliémie = 4 mEq/L	◗ Hématies : 40/mm³ ◗ Leucocytes : 5/mm³
◗ Albuminémie = 19 g/L	◗ Protéinurie : 6 g/j
◗ Protides totaux = 54 g/L	

RADIOGRAPHIE DE THORAX :
opacité segmentaire du poumon droit

1. Quel est le syndrome rénal du patient ?
2. Quel examen devra être pratiqué pour caractériser les lésions, quelles en sont les contre-indications ?
3. Quel est le type de néphropathie suspecté ?
4. Indiquez les complications potentielles du syndrome rénal évoqué ci-dessus.
5. Quelles sont vos propositions pour le traitement des œdèmes ?

Dans les 10 jours suivant son hospitalisation, le patient a une hématurie macroscopique, une douleur de la fosse lombaire gauche et une altération de la fonction rénale (créatininémie : 150 µmol/L).

6. Indiquez quelles sont vos hypothèses diagnostiques et les mesures que vous préconisez.

Un traitement chirurgical de la pathologie pulmonaire associée a été réalisé. Trois mois après l'intervention, la protéinurie est à 2 g/j, l'albuminémie à 36 g/L et la créatininémie à 110 µmol/L.

7. Quels sont les moyens et les cibles thérapeutiques que vous proposez pour la prévention de la progression de la néphropathie ?

Éléments de réponse dans un prochain numéro

✓ **Protéinurie tubulaire :** lorsqu'il existe une pathologie du tube proximal, la charge filtrée des protéines n'est pas augmentée, mais les capacités de réabsorption tubulaire sont diminuées. La protéinurie est donc constituée alors de protéines de faible PM (β-2-microglobuline, lysozyme…), habituellement en faible abondance, dépassant rarement 1 g/24 heures. Ce type de protéinurie est observé au cours des néphropathies tubulaires (syndrome de Fanconi, cystinose, hypokaliémie, hypercalcémie, toxicité tubulaire des aminosides ou des métaux lourds…) et plus généralement dans toutes les néphropathies tubulo-interstitielles.

✓ **Protéinurie transitoire :** des modifications de l'hémodynamique intrarénale sont capables d'influencer le passage des protéines à travers le glomérule. Cette protéinurie s'observe au cours de certaines circonstances s'accompagnant d'une hypersécrétion d'angiotensine II et/ou d'une augmentation de la pression veineuse rénale, telles que dans l'insuffisance cardiaque, la fièvre ou l'exercice physique intense. Dans cette situation, la protéinurie est d'abondance variable, elle est souvent transitoire ou intermittente et peut disparaître complètement. On en rapproche le cas particulier de la protéinurie orthostatique. Cette dernière est observée chez certains adolescents longilignes et correspond à une protéinurie intermittente ne survenant que lors de l'orthostatisme et disparaissant après le repos en clinostatisme. Elle n'est associée à aucune autre anomalie néphrologique (hématurie, insuffisance rénale) et disparaît après l'âge de 20 ans.

Diagnostic

Les principales circonstances de découverte sont :
– lors d'un dépistage systématique : médecine du travail ou scolaire, grossesse ;
– lors de symptômes néphrologiques (œdèmes, HTA, hématurie) ou urologiques ;
– lors du bilan d'une maladie du rein (diabète, lupus, myélome…).

À la suite du dépistage d'une protéinurie par la bandelette urinaire, il convient de quantifier son abondance par un dosage de la protéinurie des 24 heures et de préciser sa nature par une électrophorèse et une immunoélectrophorèse des protéines urinaires.

1. Bandelette urinaire

Le dépistage d'une protéinurie repose sur la bandelette réactive. Le principe en est la liaison des protéines chargées négativement avec le colorant bleu de bromophénol dont la coloration varie en fonction du pH. L'indicateur coloré varie de 0 à 4 croix, permettant une appréciation semi-quantitative de la protéinurie (tableau 3).

Un certain nombre de limites doivent cependant être connues :
– à n'utiliser qu'avec des urines fraîchement émises ;
– seule la présence d'albumine est détectée (seuil de détection de 100 mg/L) ;
– les immunoglobulines et les chaînes légères d'immunoglobulines ne sont pas détectées (faux négatif) ;
– il existe des faux positifs : bandelette périmée ou mal conservée, urines alcalines (pH > 7), contamination des urines (menstruation, infection urinaire), présence d'antiseptique (ammonium quaternaire) dans le bocal de recueil.

POINTS FORTS *à retenir*

- **Une protéinurie anormale (> 150 mg/j) permanente traduit toujours l'existence d'une néphropathie sous-jacente et nécessite un bilan néphrologique.**
- **L'orientation diagnostique repose sur la caractérisation du profil de la protéinurie (dosage pondéral, électrophorèse et immunoélectrophorèse des protéines sériques) et sur la présence éventuelle d'autres anomalies néphrologiques (sédiment urinaire, créatininémie, échographie rénale).**
- **Le dosage annuel de la microalbuminurie (excrétion urinaire quotidienne d'albumine > 30 mg/j) permet le dépistage précoce de la néphropathie diabétique. Elle représente également un marqueur de risque cardiovasculaire.**
- **Le syndrome néphrotique (SN) répond à une définition strictement biologique : protéinurie supérieure à 3 g/j (50 mg/kg/j chez l'enfant) associée à une hypoalbuminémie inférieure à 30 g/j. Il traduit toujours l'existence d'une néphropathie glomérulaire sous-jacente.**
- **Les complications sont fréquentes et doivent être prévenues ou traitées. Elles sont soit aiguës : œdèmes, insuffisance rénale aiguë (fonctionnelle ou organique), thrombose vasculaire, susceptibilité aux infections ; soit chroniques : progression vers l'IRC, dyslipidémie sévère, retard de croissance.**
- **Chez l'enfant de 1 à 10 ans, une néphropathie à lésions glomérulaires minimes (LGM) idiopathique est responsable du syndrome dans 90 % des cas.**
- **Chez l'adulte, la néphropathie diabétique devient actuellement la cause la plus fréquente de protéinurie néphrotique secondaire alors que la glomérulopathie extramembraneuse (GEM) représente la forme la plus fréquente de glomérulopathie primitive. Néanmoins, indépendamment du type histologique, il convient de toujours rechercher une cause secondaire (cancers, infections, médicaments…) chez l'adulte.**

(*v.* **MINI TEST DE LECTURE**, p. 790)

2. Dosage pondéral des protéines urinaires

La technique de dosage est habituellement une technique de fixation d'un colorant (rouge de pyrogallol) par les protéines (seuil de sensibilité de 100 mg/L),

Seul le recueil des urines de 24 heures permet la quantification exacte de la protéinurie. En effet, les dosages sont effectués en mg/L et dépendent de la dilution des urines (et donc de la diurèse des 24 heures). En outre, l'excrétion urinaire de protéine connaît des variations nycthémérales. Cependant, le recueil des urines des 24 heures n'est pas toujours correctement réalisé.

Des alternatives plus pragmatiques (mais également plus imprécises) permettent d'apprécier l'abondance de la protéinurie. Il est possible soit de minuter la durée de recueil urinaire entre deux mictions (résultats exprimés alors en µg/min), soit d'effectuer

le recueil le matin au lever ou en consultation (résultats exprimés en mg/L). Une meilleure précision et reproductibilité sont obtenues en rapportant l'expression des résultats à la concentration urinaire de créatinine (résultats exprimés en mg/mmol de créatinine) [tableau 4].

L'existence d'une hématurie ou d'une pyurie abondante peut gêner l'interprétation de la protéinurie. Une hématurie macroscopique (et non une hématurie microscopique) peut être à l'origine d'une protéinurie abondante.

3. Microalbuminurie

La quantification de la microalbuminurie fait appel à des méthodes de dosage immunologiques, mesurant spécifiquement l'albumine, dont la sensibilité est voisine de 1 mg/L.

L'excrétion urinaire d'albumine physiologique est inférieure à 30 mg/j. Par définition consensuelle, une excrétion urinaire d'albumine supérieure à 30 mg/24 heures mais non détectable par les techniques conventionnelles de dosage de la protéinurie (c'est-à-dire < 300 mg/24 h) est appelée microalbuminurie.

Ce dosage doit être effectué une fois par an chez les patients diabétiques. En effet, au cours d'un diabète de type 1 ou 2, une microalbuminurie traduit une atteinte glomérulaire précoce, permettant de dépister la maladie rénale diabétique à son stade initial.

Des considérations similaires peuvent être faites chez les patients hypertendus.

De manière plus générale, la microalbuminurie est également désormais considérée comme un marqueur de dysfonction endothéliale et donc de risque cardiovasculaire.

Tableau 3 Interprétation semi-quantitative de la bandelette urinaire

RÉSULTAT BANDELETTE	ÉQUIVALENCE PROTÉINURIE
Négative ou traces	< 100 mg/L
1 +	< 300 mg/L
2 +	< 1 g/L
3 +	< 3 g/L
4 +	> 3 g/L

4. Électrophorèse et immunoélectrophorèse des protéines urinaires

Réalisée habituellement sur acétate de cellulose, l'électrophorèse des protéines urinaires permet une étude qualitative de la protéinurie et est très utile pour caractériser l'origine de la protéinurie.

✓ **Les protéinuries dites sélectives** sont constituées pour plus de 80 % par de l'albumine et sont, en règle générale, dues à une néphropathie glomérulaire sans lésion décelable au microscope optique (syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes).

✓ **Les protéinuries non sélectives** (proportion d'albumine < 80 %) contiennent habituellement toutes les classes de globulines du sérum. Toutes les néphropathies peuvent donner de telles protéinuries.

✓ **Les protéinuries constituées en grande partie par les protéines anormales,** migrant sous forme d'un pic étroit dans les β- ou les γ-globulines, correspondent à une excrétion anormale de chaînes légères d'immunoglobuline monoclonale. C'est la protéinurie de

Tableau 2 Classification physiopathologique des protéinuries

TYPE	MÉCANISME	CARACTÉRISTIQUES	CAUSES
Protéinurie glomérulaire	▮ lésion du filtre glomérulaire	▮ débit variable parfois important (> 3 g/j) ▮ albumine et protéines de PM > 70 kD	▮ néphropathies glomérulaires (LGM si protéinurie sélective)
Protéinurie de surcharge	▮ libération massive ou hyperproduction d'une protéine plasmatique	▮ débit variable selon cause ▮ chaînes légères d'immunoglobuline, hémoglobine, myoglobine…	▮ myélome à chaînes légères ▮ hémolyse ▮ rhabdomyolyse
Protéinurie tubulaire	▮ défaut de réabsorption tubulaire	▮ débit faible (< 1 g/j) ▮ β-2-microglobuline, protéines de faible PM	▮ tubulopathie proximale (syndrome de Fanconi…) ▮ néphropathie tubulo-interstitielle chronique ▮ néphropathie vasculaire
Protéinurie transitoire	▮ perturbation hémodynamique intrarénale	▮ débit souvent faible ▮ isolée ▮ transitoire	▮ fièvre, exercice physique ▮ insuffisance cardiaque ▮ orthostatisme

Bence-Jones, caractérisée initialement par sa propriété de précipitation autour de 50 °C et de redissolution à plus haute température. En fait, 50 % des chaînes légères au plus présentent ces propriétés physicochimiques. L'immunoélectrophorèse ou l'immunofixation des protéines urinaires caractérise la protéine monoclonale (chaîne légère kappa ou lambda).

✓ **Les protéinuries tubulaires,** constituées essentiellement de globulines de faible poids moléculaire, sont mieux analysées par l'électrophorèse en gel de polyacrylamide qui sépare les protéines en fonction de leur poids moléculaire. Elles résultent d'un trouble de réabsorption tubulaire (la lysozymurie et la β-2-microglobulinurie sont augmentées).

Orientation diagnostique

L'orientation diagnostique se fait en 3 étapes (fig. 1) :

– confirmation de la protéinurie et de son caractère permanent par le dosage pondéral de la protéinurie des 24 heures qui élimine une protéinurie transitoire ;

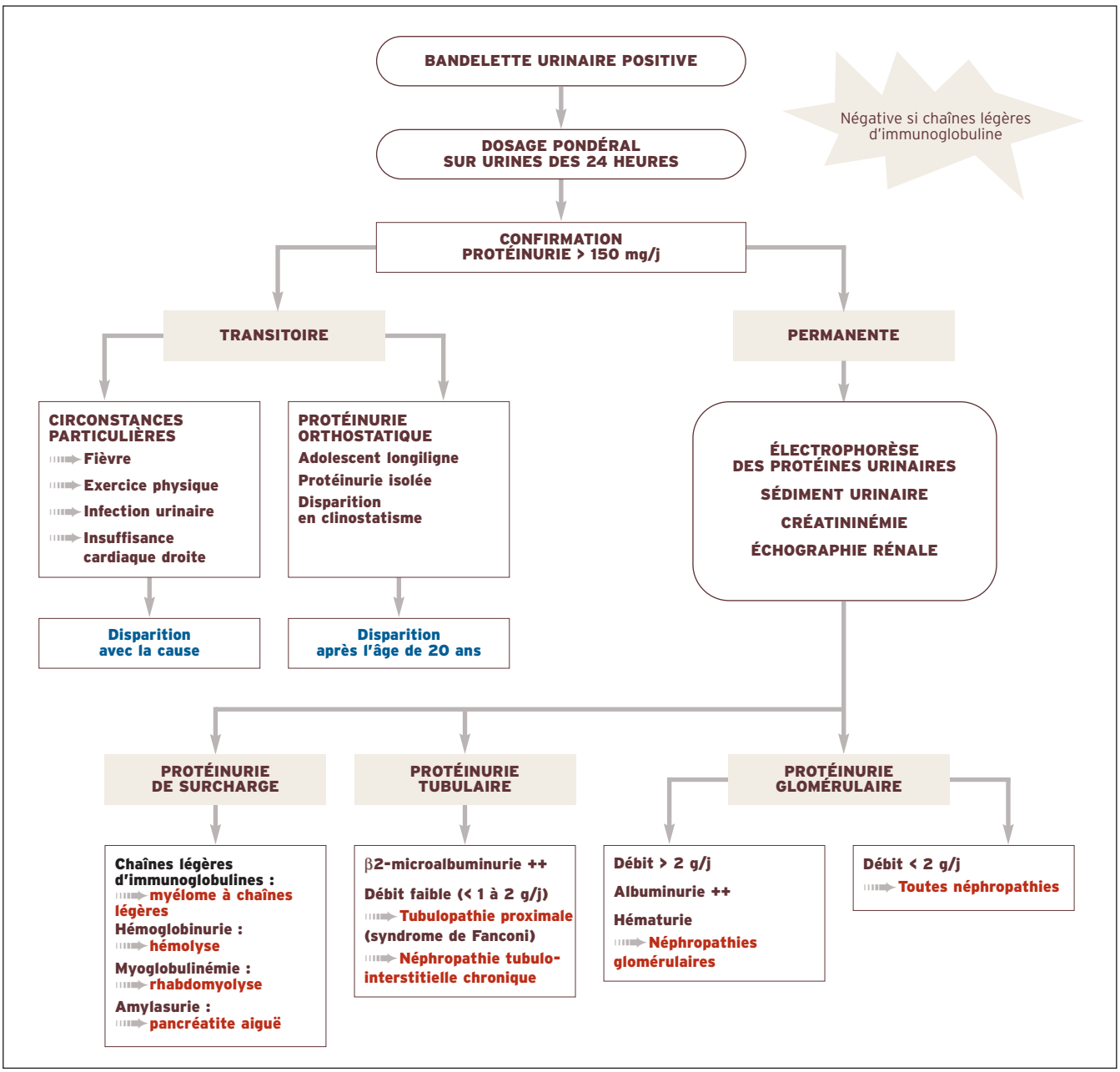


Figure 1 **Orientation diagnostique devant une protéinurie.**

Tableau 4 Modalités de quantification de la protéinurie et de la microalbuminurie

TYPE PROTÉINURIE	URINES 24 HEURES	PRÉLÈVEMENT MINUTÉ	ÉCHANTILLON
Normoalbuminurie	< 30 mg/24 heures	< 20 µg/min	< 2 mg/mmol créatininurie
Microalbuminurie	30-300 mg/24 heures	20-200 µg/min	2-30 mg/mmol créatininurie
Protéinurie	> 300 mg/24 heures	> 200 µg/min	> 30 mg/mmol créatininurie

– caractérisation du profil de la protéinurie (glomérulaire, tubulaire ou de surcharge) par l'électrophorèse des protéines urinaires, qui permet le diagnostic de myélome à chaînes légères ;
– en dehors des protéinuries transitoires ou de surcharge, une protéinurie permanente témoigne de la présence d'une néphropathie. La composition de la protéinurie, les anomalies du sédiment urinaire (hématurie, leucocyturie), de la créatininémie (altération de la fonction rénale) et de l'échographie rénale (anomalie urologique) orientent alors vers le type de la néphropathie glomérulaire, tubulo-interstitielle ou vasculaire :

• le syndrome néphrotique (protéinurie > 3 g/j et albuminémie < 30 g/L) est pathognomonique d'une néphropathie glomérulaire. La réalisation d'une ponction-biopsie rénale est indispensable à l'établissement du diagnostic, à l'exception du syndrome néphrotique pur évocateur d'une néphropathie à lésions glomérulaires minimes, du diabète et de l'amylose ;

• l'association d'une protéinurie à une hématurie microscopique est aussi très évocatrice d'une néphropathie glomérulaire. Le mode d'installation syndromique, les anomalies clinico-biologiques associées et la réalisation éventuelle d'une ponction-biopsie rénale permettent de préciser le diagnostic ;

• l'association d'une protéinurie faible (< 1 g/j) et d'une leucocyturie significative oriente vers une néphropathie tubulo-interstitielle. L'imagerie rénale peut alors apporter des éléments diagnostiques essentiels (uropathie malformative, pyélonéphrite chronique...) ;

• la protéinurie permanente, modérée (< 2 g/j) et isolée est d'interprétation plus difficile. L'absence d'autres anomalies rénales biologiques ou radiologiques ne permet pas dans ce cas d'orienter le diagnostic. Cependant, cette protéinurie peut révéler ou accompagner toutes les néphropathies (glomérulaire, tubulo-interstitielle ou vasculaire). La ponction-biopsie rénale s'avère souvent incontournable pour déterminer la nature des lésions rénales impliquées.

Il faut remarquer qu'une maladie glomérulaire peut se surajouter à une néphropathie interstitielle ou vasculaire (lésions de hyalinose après réduction néphronique par exemple) et que le débit de la protéinurie diminue souvent quand le débit de filtration glomérulaire devient inférieur à 50 mL/min (diminution de la charge filtrée).

Enfin, chez le sujet âgé, il faut toujours penser au myélome.

SYNDROME NÉPHROTIQUE

Le syndrome néphrotique (SN) est défini classiquement par l'association d'une protéinurie supérieure à 3 g/j (50 mg/kg/j chez l'enfant) associée à une hypoalbuminémie inférieure à 30 g/j. Il traduit toujours une néphropathie glomérulaire sous-jacente.

Chez l'enfant de 1 à 10 ans, une néphropathie à lésions glomérulaires minimes (LGM) idiopathique est responsable du syndrome dans 90 % des cas. Chez l'adulte, la néphropathie diabétique devient actuellement la cause la plus fréquente de protéinurie néphrotique secondaire alors que la glomérulopathie extramembraneuse (GEM) représente la forme la plus fréquente de glomérulopathie primitive. Néanmoins, indépendamment du type histologique, il convient de toujours rechercher une cause secondaire (cancers, infections, médicaments...) chez l'adulte.

Définition et physiopathologie

Le syndrome néphrotique est caractérisé par une protéinurie importante liée à un trouble de la perméabilité capillaire glomérulaire. Cette protéinurie contient essentiellement de l'albumine ou des protéines de poids moléculaire supérieur à l'albumine. Elle est responsable d'une perte d'albumine supérieure aux capacités de synthèse hépatique, provoquant ainsi une hypoalbuminémie (fig. 2).

Le syndrome néphrotique répond à une définition strictement biologique et associe :
– une protéinurie supérieure à 3 g/24 h (50 mg/kg/j chez l'enfant) ;
– une hypoprotidémie inférieure à 60 g/L ;
– une hypoalbuminémie inférieure à 30 g/L.

Le syndrome néphrotique est qualifié de pur s'il n'est accompagné ni d'hématurie microscopique, ni d'hypertension artérielle, ni d'insuffisance rénale organique et, en théorie, si la protéinurie est sélective (albumine constituant plus de 80 % de la protéinurie). Il traduit un syndrome d'hyperperméabilité capillaire glomérulaire fonctionnel sans anomalie visible en microscopie optique. Il répond en général au tableau de syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes (LGM) [anciennement appelé néphrose lipoïdique].

Le syndrome néphrotique est qualifié d'impur s'il est associé à un ou plusieurs des signes précédents. Il traduit une lésion morphologique analysable en microscopie optique, qu'il s'agisse

de dépôts (néphropathie diabétique, amylose, GEM…) ou d'anomalies des cellules glomérulaires (hyalinose segmentaire et focale [HSF], glomérulonéphrite membrano-prolifératives [GNMP]…). La symptomatologie clinique est dominée par le syndrome œdémateux.

Complications

1. Complications aiguës

✓ **Les œdèmes** représentent le principal symptôme révélateur d'un syndrome néphrotique. Ils sont responsables d'une prise de poids à quantifier.

Ils sont blancs, mous, indolores et « prennent le godet ». Ils prédominent dans les territoires déclives (chevilles, jambes en position debout, lombes chez un sujet en décubitus dorsal) ou aux régions où la pression extravasculaire est faible (orbite de l'œil). Un épanchement des séreuses (plèvre, péricarde, péritoine) peut être observé réalisant un tableau d'anasarque. L'œdème pulmonaire est exceptionnel en l'absence d'insuffisance cardiaque.

Les œdèmes sont liés à une diminution de la pression oncotique des protéines intravasculaires, qui permet la fuite de sel et d'eau vers le liquide interstitiel. Cette fuite d'eau et de sel plasmatiques est responsable d'une hypovolémie efficace qui stimule les systèmes participant à la rétention hydrosodée comme le système rénine-angiotensine-aldostérone et le système sympathique.

En fait, cette vue classique attribuant la rétention sodée du syndrome néphrotique à la seule hypovolémie secondaire à l'hypoalbuminémie a été remise en question par le résultat d'études montrant un état d'euvolémie, voire d'hypervolémie chez des patients atteints de syndrome néphrotique. Toutefois, le facteur « primitif » responsable de l'avidité rénale pour le sodium reste inconnu.

Le traitement du syndrome œdémateux est basé sur la restriction sodée (< 3 g de NaCl/j, soit 50 mmmol de sodium), un repos relatif au lit (pour éviter la stimulation du système rénine-angiotensine-aldostérone et faciliter la mobilisation des œdèmes), et la prescription éventuelle de diurétiques de l'anse comme le furosémide (Lasilix) ou le bumétamide (Burinex). Dans tous les cas, l'obtention d'une réponse natriurétique devra être progressive pour éviter l'aggravation de l'hypovolémie et les risques de thromboses veineuses (dues à l'hémoconcentration).

✓ **L'insuffisance rénale aiguë** (IRA) peut être :

– fonctionnelle, liée à l'hypovolémie relative, le plus souvent iatrogène (déplétion trop rapide par les diurétiques, usage d'AINS) ;

– organique par nécrose tubulaire aiguë en cas d'hypovolémie sévère et prolongée (syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant et du sujet âgé) ;

– vasculaire par thrombose uni- ou bilatérale des veines rénales (notamment au cours des GEM) : elle est le plus souvent asymptomatique, mais parfois révélée par des lombalgies, une hématurie macroscopique ou une détérioration de la fonction rénale.

✓ **Les thromboses vasculaires** sont secondaires à un état d'hypercoagulabilité d'origine multifactorielle : fuite urinaire d'inhibiteurs de la coagulation (antithrombine III), déficit fonctionnel en protéine C et S, hyperfibrinogénémie, thrombocytose et activation plaquettaire.

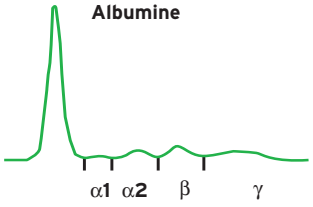
Chez l'enfant, les thromboses vasculaires concernent tous les territoires, veineux et artériels. Chez l'adulte, ils sont majoritairement veineux. La survenue de thrombose des veines rénales ou d'un sinus cérébral est plus fréquente au cours des syndromes néphrotiques, et particulièrement grave.

Le risque thrombotique est particulièrement élevé en cas d'hypoalbuminémie sévère (< 20 g/L) et de GEM. Dans ces situations, une anticoagulation préventive par HBPM (en l'absence d'insuffisance rénale) ou héparine peut être proposée avec relais par AVK en cas de persistance du syndrome néphrotique.

La prévention des thromboses nécessite également d'éviter le clinostatisme prolongé et la déplétion hydrosodée brutale (< 1 kg/j chez l'adulte) par un traitement diurétique trop intensif. Le traitement curatif se fait selon les modalités habituelles en prenant garde aux difficultés d'équilibration des AVK (augmentation de la fraction libre liée à l'hypoalbuminémie).

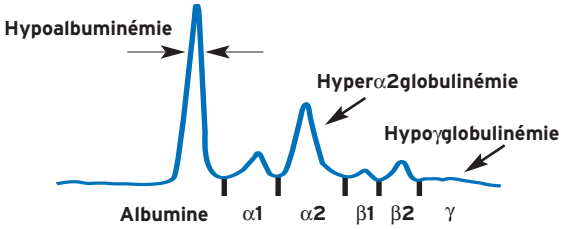
✓ **Les surdosages médicamenteux** sont liés au fait que de nombreux médicaments sont fortement liés à l'albumine. Aussi, la baisse de l'albumine sérique est directement responsable de l'augmentation de la fraction libre de ces médicaments (notamment des AVK, des AINS…).

ÉLECTROPHORÈSE DES PROTÉINES SÉRIQUES NORMALE



L'électrophorèse sépare les protéines sériques en 5 fractions (de l'anode vers la cathode) :
- albumine (pic le plus important)
- α1-globulines
- α2-globulines
- β-globulines
- γ-globulines.

ÉLECTROPHORÈSE DES PROTÉINES SÉRIQUES DANS LE SYNDROME NÉPHROTIQUE



Fractions	%	g/L	Valeur réf.	g/L
Albumine	42,8	15,8<	41,0	52,0
Alpha1	11,0	4,1>	2,0	4,0
Alpha2	30,5	11,3>	5,0	9,0
Bêta1	3,7	1,4<	4,0	6,0
Bêta2	6,6	2,4<	2,5	5,5
Gamma	5,4	2,0<	7,0	15,0

- Hypoalbuminémie avec resserement du pic liée à la fuite urinaire d'albumine.
- Hyperα2globulinémie importante liée à l'augmentation de l'α2-macroglobuline.
- Hypogammaglobulinémie liée à la fuite urinaire d'immunoglobulines.

Figure 2 **Profils de l'électrophorèse des protéines sériques dans le syndrome néphrotique.**

Le risque de surdosage et d'effet toxique est augmenté et impose des adaptations posologiques (diminution).

2. Complications chroniques

✓ **Une dyslipidémie** est fréquemment associée au syndrome néphrotique prolongé.

La dyslipidémie est liée à une augmentation de la production des lipoprotéines au niveau du foie (VLDL et LDL) et à une diminution de leur catabolisme. Elle est directement corrélée à l'importance de la protéinurie. Elle est de type mixte le plus souvent. L'hypercholestérolémie peut être très importante (> 10 mmol/L). Elle est athérogène avec élévation du LDL-C et HDL-C normal ou bas.

L'hyperlipidémie sévère augmente le risque cardiovasculaire et pourrait participer à la progression des lésions rénales.

Le traitement de l'hyperlipidémie n'est indiqué qu'en cas de syndrome néphrotique durable résistant au traitement spécifique (hyalinose segmentaire et focale, glomérulopathie extramembraneuse). Il fait appel à l'utilisation des statines sous contrôle strict des CPK (risque accru de rhabdomyolyse) et à posologie progressivement croissante.

✓ **L'hypertension artérielle** et la progression vers l'insuffisance rénale chronique concernent plus de 50 % des syndromes néphrotiques intenses (protéinurie > 5 g/j) et prolongés (plusieurs années) qui vont évoluer en moins de 10 ans vers l'insuffisance rénale chronique terminale.

Le risque est lié au type de glomérulopathie, à un effet néphrotoxique direct de la protéinurie et à l'existence éventuelle d'une hypertension artérielle (HTA) associée non contrôlée, très fréquente au cours des glomérulonéphrites chroniques.

La prévention de la progression de l'insuffisance rénale chronique suit les recommandations habituelles en cherchant une réduction pharmacologique de la protéinurie et une normalisation de la pression artérielle : objectifs < 130/80 mmHg et protéinurie < 0,5 g/j, régime hyposodé à 6 g/j, utilisation des bloqueurs du système rénine-angiotensine (IEC et ARA2) en première intention, en association avec les diurétiques si nécessaire.

✓ **La malnutrition protéique** est fréquente au cours des syndromes néphrotiques (balance azotée négative par fuite urinaire des protéines, anorexie, corticothérapie prolongée...). Les régimes hyperprotidiques sont pourtant proscrits, à l'inverse, les régimes hypoprotidiques (< 0,8 g/kg/j) réduisent la protéinurie mais augmentent le risque de dénutrition protéique.

Des apports protidiques « normaux », de 1 à 1,5 g/kg/j, sont donc recommandés.

Chez l'enfant, un retard de croissance peut être observé. Il est principalement imputable à la corticothérapie.

✓ **La susceptibilité accrue aux infections** est liée à une diminution de la réponse immunitaire qui est diminuée au cours du syndrome néphrotique. La fuite urinaire des immunoglobulines G et A ainsi que de composants du complément favorisent le risque d'infection par les bactéries, notamment encapsulées (pneumocoque, *Hæmophilus, Klebsiella*).

L'antibioprophylaxie n'est pas indiquée. L'efficacité du vaccin antipneumococcique n'est pas établie. L'éradication des foyers infectieux chroniques (ORL et stomatologiques) est recommandée. En cas d'infections récidivantes, la perfusion d'immunoglobulines polyvalentes est à discuter.

La corticothérapie et les immunosuppresseurs favorisent les infections opportunistes (virales, pneumocystose...). Ils contre-indiquent les vaccins vivants.

Causes

De façon schématique, on distingue les syndromes néphrotiques primitifs et secondaires :

– un syndrome néphrotique est dit primitif ou idiopathique si l'enquête étiologique s'avère négative : en pratique en l'absence de signes extrarénaux. Les néphropathies glomérulaires primitives sont alors définies selon leur type histologique ;

– un syndrome néphrotique est secondaire si la néphropathie glomérulaire s'intègre dans le cadre d'une maladie générale ou si une étiologie précise (infectieuse, toxique, tumorale) est mise en évidence.

Les différentes étiologies avec leurs fréquences relatives données à titre indicatif sont résumées dans le tableau 5.

Tableau 5 Étiologie du syndrome néphrotique chez l'enfant et chez l'adulte

SN	ÉTIOLOGIE
➥ **CHEZ L'ENFANT**	
SN primitif (90 %)	▮ syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes (LGM) (= néphrose lipoïdique) [75-80 %] ▮ hyalinose segmentaire et focale (HSF) [10 %] ▮ autres (GEM, GNMP...) [< 5 %]
SN secondaire (10 %)	▮ congénital ▮ basalopathies (syndrome d'Alport,...) ▮ autres (GNMP, GEM...)
➥ **CHEZ L'ADULTE**	
SN primitif (60 %)	▮ glomérulopathie extramembraneuse (GEM) [40 %] ▮ LGM ou HSF (15-20 %) ▮ glomérulonéphrite membrano-proliférative (GNMP), glomérulopathie à dépôts mésangiaux d'IgA [< 5 %]
SN secondaire (40 %)	▮ néphropathie diabétique (20 %) ▮ néphropathies lupiques (5 %) ▮ néphropathies amyloïdes (AA et AL) (5 %) ▮ néphropathies glomérulaires héréditaires (< 1 %) ▮ formes secondaires d'autres néphropathies (10 %) ➙ GEM : cancer, hépatite B, sarcoïdose, médicaments... ➙ LGM : Hodgkin, médicaments (AINS, lithium)... ➙ HSF : réduction néphronique, VIH, médicaments... ➙ GNMP : suppurations profondes, hépatite C, lymphomes...

Orientation diagnostique

L'orientation diagnostique devant la découverte d'un syndrome néphrotique se fait en 2 étapes :
– enquête clinico-biologique à la recherche d'arguments en faveur du caractère primitif ou secondaire du syndrome néphrotique et du type de néphropathie sous-jacente,
– discussion de la nécessité de réaliser une ponction-biopsie rénale (PBR).

1. Enquête clinico-biologique

✓ **Sur le plan clinique,** on cherche à préciser les éléments suivants :
– antécédents familiaux de néphropathie glomérulaire (syndrome d'Alport, syndrome néphrotique familial) ;
– antécédents personnels extrarénaux suggestifs de maladies générales (infectieuses, métaboliques ou immunitaires), anciens (diabète, hépatite virale B ou C, contage VIH, fièvre méditerranéenne familiale, drépanocytose…) ou récents (éruption du visage, purpura, arthralgies ou arthrites, fièvre, myalgies, aphtes ou érosions buccales, syndrome de Raynaud) ;
– âge de survenue (< 1 an ; 1-10 ans ; > 10 ans ; sujet âgé > 60 ans),
– modalités d'installation des œdèmes (quelques jours ou plusieurs semaines). Un début brutal ou explosif suggère un syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes ou la coexistence d'une prolifération des cellules intraglomérulaires (avec insuffisance rénale rapidement progressive et hématurie associées). Un début progressif, sur plusieurs semaines, évoque davantage des dépôts intraglomérulaires sans prolifération cellulaire (diabète, glomérulonéphrite extramembraneuse, amylose),
– recherche d'un facteur déclenchant : prise de certains médicaments (AINS, lithium…), vaccination récente, piqûres d'insecte, syndrome infectieux récent ;
– caractère pur ou impur du syndrome néphrotique.

✓ **Sur le plan paraclinique,** le bilan initial comporte :
– immunoélectrophorèse des protéines sériques et urinaires (syndrome néphrotique pur ou impur, myélome) ;
– glycémie à jeun (diabète) :
– anticorps antinucléaires et anti-DNA (lupus) ;
– dosage du complément (lupus, GNMP) ;
– cryoglobulinémies (GNMP) ;
– sérologies VHB (GEM), VHC (GNMP) et VIH (HSF) ;
– échographie rénale (uropathie malformative associée à une HSF).

2. Indications de la PBR devant un syndrome néphrotique de l'enfant

Le SN pur idiopathique représente de loin la cause la plus fréquente entre l'âge de 1 et 10 ans. Il correspond essentiellement à une néphropathie à lésions glomérulaires minimes.

Dans certains cas, plus rares, des mutations de protéines localisées au niveau du diaphragme de fente des podocytes sont responsables de syndromes néphrotiques héréditaires.

Les formes secondaires sont rares avant l'âge de 10 ans.

Dans la pratique, la réalisation d'une PBR n'est donc pas indiquée si les critères présomptifs du diagnostic d'une forme idiopathique sont rassemblés :

Tableau 6 Contre-indications à la réalisation d'une ponction-biopsie rénale

- Hypertension artérielle sévère non contrôlée
- Anomalies de la coagulation (TP, TCA) ou de l'hémostase primaire (plaquettes, temps d'occlusion)
- Présence d'un rein unique fonctionnel
- Petits reins d'insuffisance rénale chronique sévère
- Pyélonéphrite
- Conditions anatomiques particulières (splénomégalie, hépatomégalie, rein en fer à cheval, kystes, tumeur)

– âge compris entre 1 et 10 ans ;
– absence d'antécédents personnels ou familiaux urologiques ou néphrologiques ;
– absence de signes cliniques extrarénaux ;
– syndrome néphrotique pur ;
– complément sérique et anticorps antinucléaires normaux.

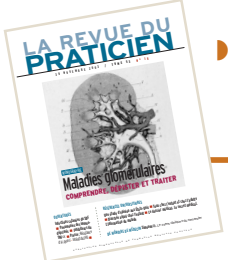
3. Indications de la PBR devant un syndrome néphrotique de l'adulte

En pratique, la biopsie rénale est toujours indispensable en cas de syndrome néphrotique chez l'adulte, sauf :
– chez le diabétique ayant une rétinopathie diabétique et un syndrome néphrotique d'apparition progressive sans hématurie,
– chez l'adulte suspect d'amylose si la biopsie des glandes salivaires accessoires confirme ce diagnostic ;
– en cas de glomérulopathie héréditaire déjà identifiée dans la famille, si aucun traitement spécifique n'est à proposer ;
– la biopsie rénale permet d'identifier la glomérulopathie sous-jacente mais est également utile pour déterminer le pronostic et guider le traitement.

La biopsie rénale avec guidage échographique est un geste relativement sûr entre des mains entraînées et si ses contre-indications sont respectées (tableau 6). ■

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Pour en savoir plus



Maladies glomérulaires chroniques
Monographie
(Rev Prat 2003;53[18]:1991-2050)

MINI TEST DE LECTURE

A / VRAI ou FAUX ?

1 Les chaînes légères d'immunoglobulines ne sont pas détectées par la bandelette urinaire.

2 Une protéinurie composée majoritairement d'albumine traduit l'existence d'une néphropathie glomérulaire.

3 La protéinurie orthostatique est associée à une hématurie.

B / VRAI ou FAUX ?

1 Un syndrome néphrotique pur évoque une néphropathie à lésions glomérulaires minimes.

2 L'anticoagulation préventive est proposée en cas d'hypoalbuminémie < 20 g/L.

3 La dyslipidémie du syndrome néphrotique persistant doit être traitée par statines.

4 La glomérulopathie extramembraneuse est la cause la plus fréquente de syndrome néphrotique chez l'enfant.

C / QCM

Devant une protéinurie de découverte fortuite à la bandelette, parmi les examens suivants, quel(s) est (sont) celui (ceux) que vous prescrivez en première intention ?

1 Biopsie rénale.

2 Examen du sédiment urinaire.

3 Scanner rénal.

4 Dosage de la protéinurie des 24 heures.

5 Créatininémie.

Réponses : A : V, V, F / B : V, V, V, F / C : 2, 4, 5.

ABONNEZ-VOUS
RÉABONNEZ-VOUS EN LIGNE

www.egora.fr
Santé la différence

Huveaux France
www.huveaux.fr